

Method for preparing an adsorbent to lower fibrinogen and/or fibrin concentration, adsorbent and use thereof for manufacturing an adsorber

Patent number: EP1132129

Publication date: 2001-09-12

Inventor: LEINENBACH HANS PETER DR (DE); MITSCHULAT HEIKE DR (DE); METZGER WOLFGANG (DE); OTTO VEIT DR (DE); HEPPER MARTIN (DE)

Applicant: FRESENIUS HEMOCARE GMBH (DE)

Classification:

- **international:** B01J20/32; B01J20/26; C08F8/32; C07K14/75

- **european:** B01J20/26; B01J20/32; C08F8/32

Application number: EP20010103578 20010220

Priority number(s): DE20001011482 20000309

Also published as:

US 6712978 (B2)

US 2002028888 (A1)

J P2001316420 (A)

DE 10011482 (A1)

Cited documents:

DE 3909018

E P0434354

E P0858831

E P0424698

DE 3926539

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract of EP1132129

Production of an adsorbent (I) for reducing the fibrinogen and/or fibrin concentration in blood or blood plasma involves: (1) preparing a carrier material; (2) activating by incorporating covalently bonded basic groups; and (3) heat treating at more than 100 degrees C. Independent claims are also included for: (1) (I) prepared by the above method; and (2) an adsorber for use as above, comprising a housing (preferably with a volume of 250-1250 ml, having an inlet at the top and an outlet at the bottom and including a filter (specifically a particle filter) in the outlet) which contains (I).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 1 132 129 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
12.09.2001 Patentblatt 2001/37

(51) Int Cl.7: B01J 20/32, B01J 20/26,
C08F 8/32, C07K 14/75

(21) Anmeldenummer: 01103578.9

(22) Anmeldetag: 20.02.2001

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 09.03.2000 DE 10011482

(71) Anmelder: Fresenius HemoCare GmbH
66606 St. Wendel (DE)

(72) Erfinder:
• Leinenbach, Hans Peter, Dr.
66636 Tholey (DE)

- Mitschulat, Heike, Dr.
66606 St. Wendel (DE)
- Metzger, Wolfgang
66113 Saarbrücken (DE)
- Otto, Veit, Dr.
66606 St. Wendel (DE)
- Hepper, Martin
67435 Neustadt (DE)

(74) Vertreter: Müller-Boré & Partner Patentanwälte
Grafinger Strasse 2
81671 München (DE)

(54) **Verfahren zum Herstellen eines Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin, Adsorbens und Verwendung des Adsorbens zur Herstellung eines Adsorbers**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma, in dem ein Trägermaterial, welches vorzugsweise ein von (Meth)acrylsäurestern und/oder -amiden abgeleitetes Copolymer ist, durch Aminierung aktiviert und

anschließend einer Hitzebehandlung bei einer Temperatur von mehr als 100°C unterworfen wird.

Des weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung des Adsorbens zur Herstellung eines Adsorbers zur Absenkung der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma, sowie das Adsorbens selbst.

EP 1 132 129 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma, in dem ein Trägermaterial durch Einführung von kovalent gebundenen basischen Gruppen aktiviert und das aktivierte Trägermaterial anschließend bei einer Temperatur von mehr als 100°C hitzebehandelt wird. Des weiteren betrifft die Erfindung ein auf diese Weise hergestelltes Adsorbens sowie die Verwendung des Adsorbens zur Herstellung eines Adsorbers zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma.

[0002] Adsorbentien sind in der Medizintechnik weit verbreitet. Häufig beschrieben werden Adsorber mit Adsorbentien, die aus Blut Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) entfernen bzw. deren Konzentration herabsetzen, wie dies aus der DE 39 32 971 bekannt ist. Die Schrift beschreibt das Adsorbermaterial als einen organischen Träger mit festgelegter Partikelgröße und Ausschlußgrenze, der auf seiner Oberfläche einen Liganden trägt, an den das LDL-Molekül bindet.

[0003] In der DE 197 29 591 ist die Verwendung eines Liganden für Fibrinogen und/oder Fibrin beansprucht, um die aufgrund überhöhten Fibrinogenanteils im Blut erzeugten Krankheiten zu heilen oder diesen zumindest vorzubeugen.

[0004] Der Ligand ist dabei in der DE 197 29 591 als eine Substanz definiert, die spezifisch an Fibrinogen und/oder Fibrin bindet und ist vorzugsweise ein Peptid mit drei bis 10 Aminosäuren.

[0005] Aus Artificial Organs, Band 20, Nr. 9 (1996), Seiten 986-990 ist die Reduzierung der Konzentrationen von Plasmafibrinogen, Immunoglobulin G (IgG) und Immunoglobulin M (IgM) durch Immunoabsorptionstherapie mit Tryptophan- oder Phenylalaninadsorbentien bekannt. In der Immunoabsorptionstherapie werden Adsorptionssäulen verwendet, die als Träger sphärische Polyvinylalkohol (PVA)-Gelteilchen aufweisen. Die PVA-Gelteilchen tragen auf ihrer Oberfläche entweder Tryptophan oder Phenylalanin als Aminosäureligand, der über Spacer kovalent an das PVA gebunden ist. Das von Blutzellen abgetrennte Plasma wird über die Adsorptionsäule geleitet und danach vor der Rückführung in den Patienten wieder mit den Blutzellen vereinigt. Mit dieser Immunoabsorptionstherapie werden gleichzeitig die Konzentrationen von Fibrinogen, IgG und IgM signifikant reduziert.

[0006] Auch wenn die Adsorption als Mittel zur Linderung von Krankheiten mittlerweile in den klinischen Alltag eingezogen ist, so werden doch steigende Anforderungen an die Selektivität der Adsorption gestellt. Das heißt, daß die Adsorber zum einen keine bzw. so wenig wie möglich für den Menschen notwendige Proteine adsorbieren dürfen, aber auf der anderen Seite die Herabsetzung der Konzentration schädlicher Proteine so hoch ist, daß die den Patienten belastende extrakorporale Behandlung möglichst effektiv wird.

[0007] Es ist seit einiger Zeit bekannt, daß eine Reihe von Krankheiten auf mangelnder Mikrozirkulation des Blutes beruhen. Als Beispiele seien die in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Krankheiten genannt.

Tabelle 1:

35	ZNS: Schlaganfall TIA (Transient Ischemic Attack) PRIND (Prolonged Reversible Ischemic Neurological Deficit)
40	Chronische vaskuläre Erkrankungen des ZNS Chronische intracraniale Durchblutungsstörungen Chronische extracraniale Durchblutungsstörungen Zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen
45	Demenz Alzheimer Krankheit Schwerer zentraler Schwindel
50	Auge: Chronische Durchblutungsstörung Akuter Gefäßverschluß
55	Ohr: Hörsturz Innenohr bedingter Schwindel Morbus Menière

Tabelle 1: (fortgesetzt)

	Lunge:
5	Primäre Pulmonale Hypertonie
	Venoocclusive Erkrankungen der Lunge
	Thrombotische primäre pulmonale Hypertonie
	Thromboembolische Erkrankungen der großen Gefäße
10	Herz:
	Transplantationsvaskulopathien
	Akuter Myokardinfarkt
	Instabile Angina pectoris
	Small vessel disease des Herzens
15	Micht operable schwere koronare Herzkrankheit
	Kardiomyopathien
20	Abdomen:
	Angina abdominalis
25	Nieren:
	Vaskulopathien der Nieren
	Glomerulonephritiden
	Chronische Miereninsuffizienz
30	Periphere arterielle Verschlußkrankheiten
	Akute Gefäßverschlüsse
	Vaskulitiden
35	Septischer Schock
	Disseminierte intravaskuläre Coagulation (DIC) anderer Genese, z. B. bei Tumorerkrankungen
	Diabetes Typ I + II
	Diabetische Retinopathie
	Diabetische Neuropathie
	Diabetische Nephropathie.
40	[0007] Bislang werden diese Krankheiten hauptsächlich medikamentös behandelt und dabei oft nur die Symptome beseitigt. Die bislang bekannten Maßnahmen, die Mikrozirkulation und die Rheologie des Blutes zu behandeln und zu beeinflussen, bestehen im Plasmaaustausch, der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Cholesterin-Präzipitation (HELP) und in der Adsorption von Fibrinogen mit Hilfe eines Ligandes an den Fibrin und/oder Fibrinogen spezifisch bindet. Die Verwendung eines derartigen Liganden ist in der DE 197 29 591 beschrieben. Als Liganden werden Peptide genannt, die vorzugsweise 3 bis 10 Aminosäuren aufweisen, wobei die besonders bevorzugte Sequenz Glycin-Prolin-Arginin-Prolin-X sein soll.
45	[0008] Die synthetische Herstellung von Peptiden ist jedoch ein umständliches und kostenaufwendiges Verfahren, so daß der Einsatz als Ligand eines spezifischen Adsorbers sehr kostspielig ist.
50	[0009] Darüber hinaus lösen Peptide ab einer bestimmten Länge bereits Antikörperreaktionen aus, so daß es nach wiederholter Anwendung langfristig zu heftigen Immunreaktionen kommen kann. Zwar werden, um die Immunabwehr herabzusetzen, möglichst kurze Peptidoligomere verwendet, doch kann eine Immunogenität nie voll ausgeschlossen werden. Außerdem ist eine Leckage, ein unbemerktes Ablösen von Peptidstücken, besonders gefährlich, da Peptide als Bestandteil von körpereigenen Strukturen bioaktive Moleküle darstellen.
55	[0010] Auch die Immunoabsorptionstherapie, wie in Artificial Organs, Band 20, Nr. 9 (1996), Seiten 986-990 beschrieben, verwendet die Aminosäuren Tryptophan oder Phenylalanin zur Anbindung an die PVA-Gelteilchen und ist daher ebenfalls umständlich und kostspielig. Überdies werden mit dieser Therapie auch Substanzen, die nicht aus dem Plasma entfernt werden sollen, wie IgG und IgM, in vergleichbaren Mengen aus dem Plasma abgetrennt, wie das Fibrinogen.
	[0011] Es ist Aufgabe vorliegender Erfindung, ein Verfahren zum Herstellen eines Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma zu schaffen, das bessere Eliminationsraten

aufweist, wobei das Verfahren es gestattet, das Adsorbens kostengünstiger herzustellen als die im Stand der Technik bekannten Adsorbentien. Dabei soll das Adsorbens biokompatibel sein und keine Immunabwehr hervorrufen. Die Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens sowie die Verwendung des Adsorbens zur Herstellung eines Adsorbers zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma sind in den weiteren Ansprüchen definiert.

[0012] Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß ein Adsorbens, welches ein Trägermaterial mit einer basischen Oberfläche aufweist und anschließend einer Hitzebehandlung bei einer Temperatur von mehr als 100°C unterzogen wurde, eine deutlich bessere Absenkung des Fibrinogenspiegels bewirkt als alle bisher bekannten Adsorbentien, so daß die Mikrozirkulation nach Behandlung verbessert ist. Insbesondere Amin- und/oder Amidgruppen auf der äußeren Oberfläche des Trägermaterials bewirken nach der Hitzebehandlung eine Steigerung der Wirksamkeit. Dabei ist es gleichgültig, ob das Trägermaterial lediglich aminiert wurde, z.B. durch Behandlung mit Ammoniak, oder ob in das Trägermaterial kovalent gebundene synthetische Seitenketten eingeführt werden, die Amin- oder Amidgruppen aufweisen und bei Temperaturen von mehr als 100°C, insbesondere 121°C stabil sind. Mit Hilfe einer Hitzebehandlung von größer 100°C kann die Absenkung des Fibrinogenspiegels von allen bekannten Adsorbermaterialien mit endständigen oder in der Seitenkette sich befindlichen, bei Temperaturen von mehr als 100°C, insbesondere 121°C stabilen Amin- oder Amidgruppen gesteigert werden. Überraschend ist, daß die schon einfach durchzuführende Aminierung der Oberfläche, z.B. mit Ammoniak, und vorzugsweise anschließender Hitzeaktivierung zu einer ausgezeichneten Fibrinogenbindungs Kapazität führt. Dementsprechend ist die Einführung von Liganden, die spezifisch an Fibrinogen binden, oder synthetischen Seitenketten nicht notwendig.

[0013] Durch dieses Verfahren wird eine aufwendige und teure Herstellung eines Adsorbens vermieden.

[0014] Wichtig für den Einsatz eines derartigen Adsorbens ist die Möglichkeit der Sterilisierbarkeit, insbesondere der Hitzesterilisierbarkeit z.B. bei 121°C, da das behandelte Blut wieder dem Patienten zugeführt werden soll und keine Sepsis oder Entzündungen auslösen darf. Dabei ist besonders vorteilhaft, daß mit einem einzigen Verfahrensschritt die Hitzebehandlung und die Sterilisierbarkeit gleichzeitig durchgeführt werden können. Darüber hinaus hat sich das erfindungsgemäß hergestellte Adsorbens als biokompatibel erwiesen.

[0015] Prinzipiell sind verschiedenartige Trägermaterialien zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignet, wie beispielweise Glas, Kohlenhydrate, Sepharose, Silica oder organische Trägermaterialien, wie Copolymeren von Acrylaten oder Methacrylaten sowie Polyamiden. Vorzugsweise besteht das Trägermaterial aus organischem Material und besonders bevorzugt sind von (Meth)acrylsäureestern und/oder -amiden abgeleitete Copolymeren. Diese weisen vorzugsweise Epoxidgruppen auf. Unter dem Begriff "(Meth)acryl" sind sowohl die entsprechenden Acryl- als auch Methacrylverbindungen zu verstehen.

[0016] Als Trägermaterial für das erfindungsgemäße Absorbens ist am meisten bevorzugt ein durch Polymerisation der monomeren Einheiten

- 35 (A) (Meth)acrylamid in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-%,
 (B) N,N'-Methylen-bis(meth)acrylamid in einer Menge von 30 bis 80 Gew.-%, und
 (C) Allylglycidylether und/oder Glycidyl-(meth)acrylat in einer Menge von 10 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der monomeren Einheiten,

40 hergestelltes, statistisches Copolymer.

[0017] Das Copolymer wird vorzugsweise durch Suspensionspolymerisation hergestellt.

[0018] Ein derartiges Copolymer ist im Handel unter der Bezeichnung Eupergit C250L bzw. Eupergit FE162 von Röhm GmbH erhältlich.

[0019] Das vorgenannte Copolymer oder ein anderes organisches Trägermaterial, das vorzugsweise Oxirangruppen (Epoxidgruppen) enthält, z.B. ein im Rahmen der vorliegenden Erfindung ebenfalls bevorzugt verwendetes Copolymer, welches durch Suspensionspolymerisation von Ethylenglycoldimethacrylat und Glycidylmethacrylat und/oder Allylglycidylether erhalten wurde, wird durch Einführung von kovalent an das Trägermaterial gebundenen basischen Gruppen, vorzugsweise Stickstoff enthaltenden Gruppen und am meisten bevorzugt Amingruppen, aktiviert. Die Aktivierung erfolgt vorzugsweise mit Ammoniak oder einem primären Amin. Dabei ist die Verwendung einer wässrigen Ammoniaklösung aus verfahrenstechnischen Gründen und aus Kostengründen am meisten bevorzugt.

[0020] Das Trägermaterial kann in der Form von sphärischen, unaggregierten Partikeln, sog. Beads, Fasern oder einer Membran vorliegen, wobei eine Porosität des Trägermaterials die Oberfläche erhöht. Die Porosität kann beispielsweise durch Zugabe von Porenbildnern, wie Cyclohexanol oder 1-Dodecanol zu der Reaktionsmischung der Suspensionspolymerisation erreicht werden. Es ist des weiteren vorteilhaft, wenn das poröse Trägermaterial eine Ausschlußgrenze von mindestens 10^7 Dalton besitzt, so daß das Fibrinogen mit dem Plasma in die Poren eindringen kann, um zu den basischen Gruppen zu gelangen.

[0021] Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung liegt darin, das erfindungsgemäß hergestellte Adsorbens im Vollblut einzusetzen. Dazu besteht das Trägermaterial aus unaggregierten, sphärischen Partikeln in einem

Teilchengrößenbereich von 50 bis 250 μm und besitzt eine Ausschlußgrenze von mindestens 10^7 Dalton. Dadurch können Blutzellen in Kontakt mit dem Adsorbens treten, ohne daß sich die das Adsorbens enthaltende Säule zusetzt oder unzumutbar viele Zellen zurückgehalten werden oder aggregieren. Dies wird durch die Größe und die sphärische Gestalt der Beads in Verbindung mit der Ausschlußgrenze bei dem erfindungsgemäß hergestellten Adsorbens ermöglicht, da die Zellen an der glatten äußeren Oberfläche der Beads entlanggleiten, wodurch nur geringe Thrombozytadhäsion erfolgt und das Plasma mit dem Fibrinogen dennoch die Möglichkeit hat, in die Poren einzudringen.

[0022] Dadurch entfallen extrakorporale Schritte, wie die Abtrennung von Blutzellen, das Behandeln des isolierten Plasmas und das Zusammenführen der Blutbestandteile, wodurch die Biokompatibilität des Verfahrens gesteigert wird, beispielsweise die Gefahr einer Komplementaktivierung weiter erheblich verringert wird. Das Entfallen extrakorporaler Schritte bewirkt eine Verkürzung der Behandlungszeit und eine Vereinfachung des Verfahrens, wodurch eine Erhöhung der Sicherheit und des Wohlbefindens des Patienten erreicht wird.

[0023] Ein mit dem erfindungsgemäß hergestellten Absorbens ausgerüsteter Absorber weist ein Gehäuse auf, welches vorzugsweise in Röhren- oder Säulenform ausgebildet ist, und welches das Absorbens als Füllmaterial enthält. Im Hinblick auf die üblicherweise durchzusetzenden Blut- bzw. Blutplasmamengen und die Effizienz des erfindungsgemäß Absorbers umfaßt der Absorber vorzugsweise ein Volumen von 250 bis 1250 ml. Der Absorber kann einzeln oder im Doppel- oder Mehrfachbetrieb eingesetzt werden. Bei zwei oder mehr Adsorbern besteht die Möglichkeit, abwechselnd einen Adsorber mit dem Blut bzw. Blutplasma zu beschicken, während der andere Adsorber regeneriert wird. Dies führt zu einer weiteren Effizienz beim Einsatz des erfindungsgemäß hergestellten Adsorbens. Der das Adsorbens enthaltende Adsorber ist vorzugsweise so ausgebildet, daß er ein Gehäuse mit einem kopfseitigen Einlaßbereich aufweist, durch den das Blut oder Blutplasma dem Adsorber zugeführt wird, wobei sich in diesem Fall der Auslaß am Boden des Gehäuses des Adsorbers befindet.

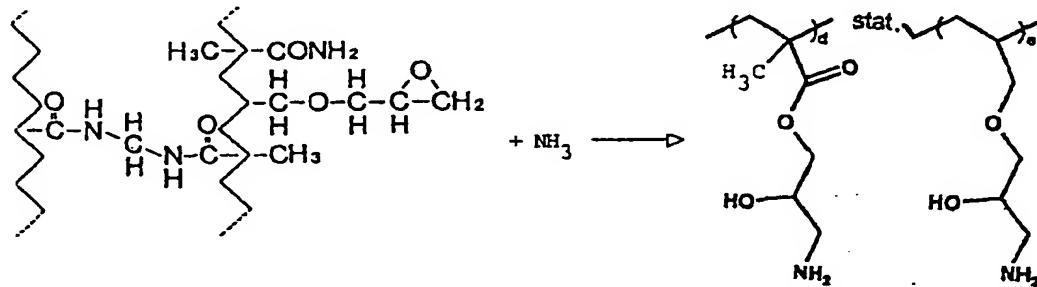
[0024] Um zu verhindern, daß unerwünschte Substanzen, z.B. Substanzen, die vom Adsorbensmaterial herrühren, mit dem behandelten Blut bzw. Blutplasma in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeführt wird, befindet sich am Auslaß des Gehäuses des Adsorbers vorzugsweise ein Filter. Dabei handelt es sich vorzugsweise um einen Partikelfilter.

[0025] Im folgenden sind beispielhaft zwei Ausführungsformen des erfindungsgemäß Verfahrens angegeben.

Beispiel 1:

[0026] Pro 10g Trockengewicht Eupergit C250 L der Firma Röhm GmbH (Lot-No. 1690419573) wurden 100 ml wässriger Ammoniak (12,5%) zugegeben und 4h auf einem Taumelschüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde das aminierte Trägermaterial 10 mal mit je 200 ml Aqua dest gewaschen. Die Aminierung des Eupergit, einem Copolymer aus Methacrylamid, Allylglycidylether, Glycidylmethacrylat und N,N'-Methylen-bis(methacrylamid), kann schematisch wie folgt dargestellt werden:

35



50

Copolymer Eupergit (Röhm GmbH)

55

Trägermaterial mit
basischen Gruppen
(Aminogruppen)

[0027] Ein Teil des gewaschenen und getrockneten, aminierten (d.h. aktivierten) Trägermaterials wird bei 121°C hitzesterilisiert.

[0028] Die so gewonnenen Adsorbentien, das heißt nicht aktivierte und aktivierte Copolymer Eupergrit, jeweils mit und ohne Hitzebehandlung bei 121°C, wurden in einem Batchverfahren auf ihre Bindungseigenschaft zu Fibrinogen getestet. Dazu wurden jeweils 5 ml humanes Plasma, welches im Verhältnis 20:1 mit Citrat antikoaguliert war, mit 1g (Feuchtgewicht) Adsorbens 1h bei Raumtemperatur auf einem Rollenmischer inkubiert. Sowohl vor Inkubation als auch nach Inkubation wurde im Überstand der Fibrinogengehalt turbidimetrisch nach der CLAUSS-Methode (Clauss, A., Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens: Acta Haematologica (1957) 17, 237-246) an einem Koagulometer (BCS der Firma Behring) bestimmt. Die Bindungskapazität ergibt sich aus Differenzen der Prä- und Postwerte. In Beispiel 1 betrug die Ausgangskonzentration an Fibrinogen 3,3 mg/ml Plasma.

[0029] In der nachfolgend aufgeführten Graphik ist die Fibrinogenabsenkung, d.h. die Fibrinogenbindung in mg/ml Gel (Trägermaterial), im Vergleich sowohl zu den unaktivierten als auch zu den aktivierten Absorbentien jeweils mit bzw. ohne Hitzbehandlung angeführt:

15

20

25

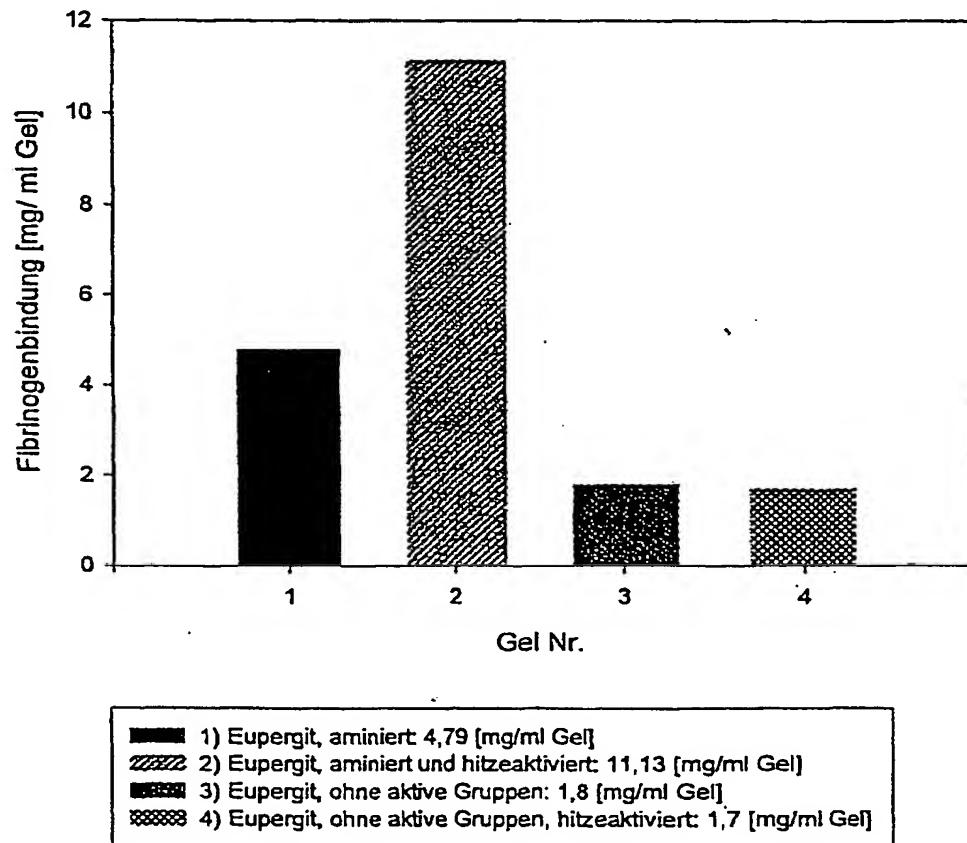
30

35

40

45

50



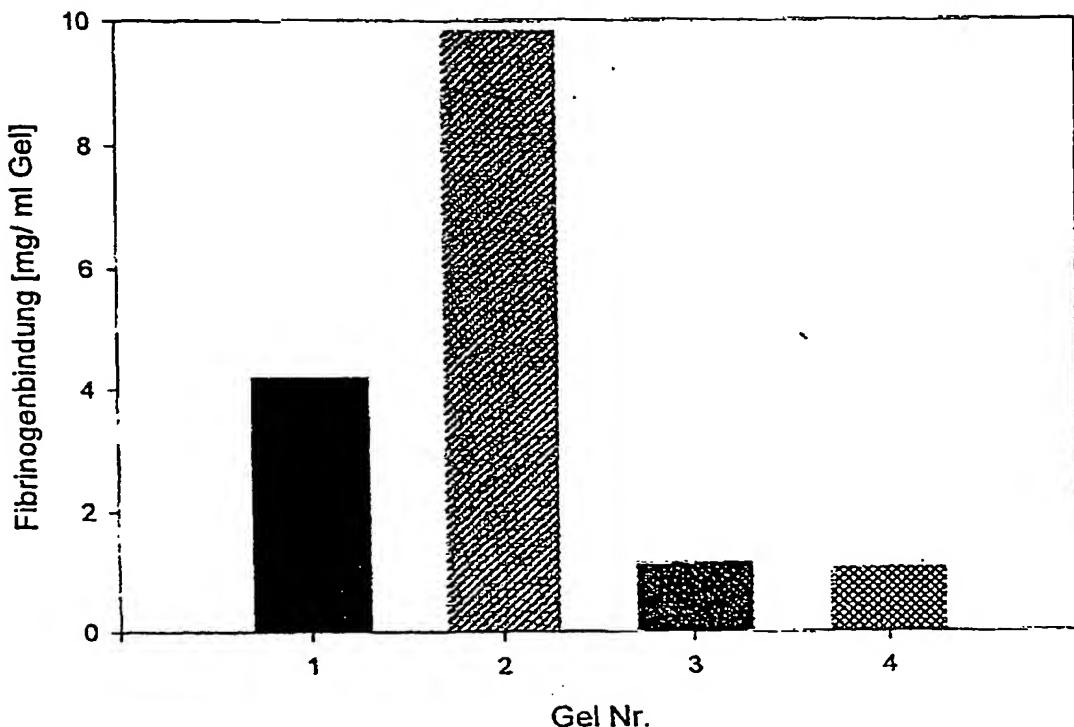
[0030] Aus der Graphik ist ersichtlich, daß das mit Aminogruppen versehene Trägermaterial Fibrinogen signifikant stärker bindet, als das nicht aminierte Trägermaterial. Ferner ist ersichtlich, daß die Hitzebehandlung des aktivierte (aminierten) Trägermaterials eine deutliche Steigerung der FibrinogenBindungskapazität zur Folge hat, während eine Hitzebehandlung des nicht aktivierte Trägermaterials keine höhere Bindungskapazität ergibt.

[0031] In der folgenden Graphik ist das Ergebnis einer Wiederholung des Beispiels 1 wiedergegeben. Hier betrug die Ausgangskonzentration an Fibrinogen 2,6 mg/ml Plasma. Dadurch wird der vorstehend genannte Befund bestätigt.

Beispiel 1 (Wiederholung)

[0032]

5



10

15

20

25

30

35

40

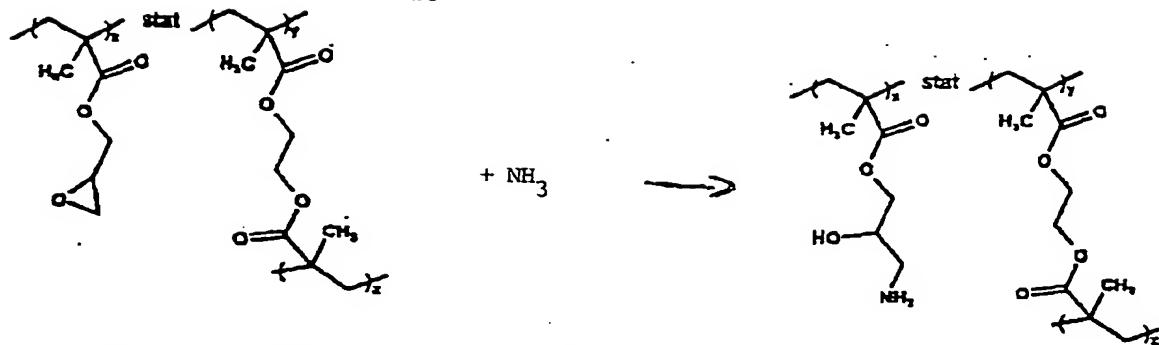
- 1) Eupergit, aminiert: 4,2 [mg/ ml Gel]
- ▨ 2) Eupergit, aminiert und hitzeaktiviert: 9,84 [mg/ ml Gel]
- 3) Eupergit, ohne aktive Gruppen: 1,15 [mg/ ml Gel]
- ▨ 4) Eupergit, ohne aktive Gruppen, hitzeaktiviert: 1,05 [mg/ ml Gel]

Beispiel 2

45 [0033] Herstellung eines Trägermaterials durch Umsetzung von Ethylenglycoldimethacrylat mit Glycidymethacrylat
 [0034] Das Trägermaterial wurde gemäß der in Beispiel 11 von WO 95/26988 beschriebenen Weise hergestellt.
 [0035] Das erhaltene Trägermaterial wurde in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise mit wässrigem Ammoniak aktiviert. Das aminierte (aktivierte) Trägermaterial ist in folgender Graphik schematisch dargestellt.

50

55

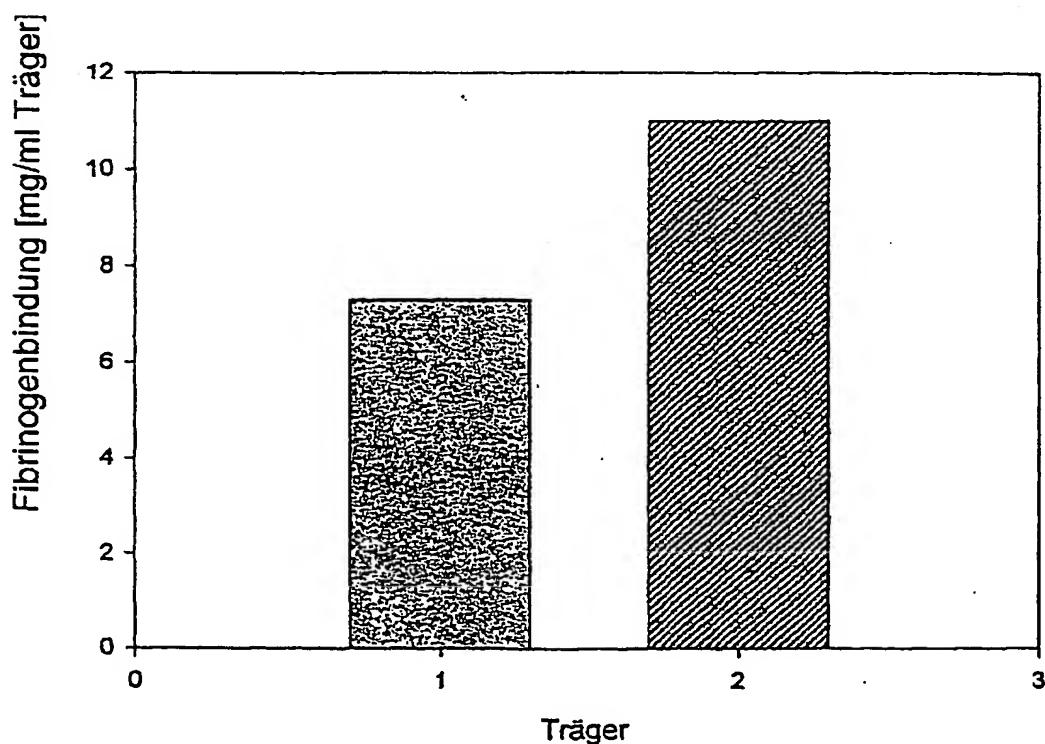


5
10
15
Vernetztes Copolymer aus Ethylen glycol-dimethacrylat und Glycidylmethacrylat (schematische Darstellung)

Aktiviertes Copolymer (schematische Darstellung)

20 [0036] Ein Teil des aktivierten (aminierten) Copolymers wurde bei 121°C hitzesterilisiert, d.h. hitzeaktiviert.
 [0037] Die so gewonnenen Adsorbentien, d.h. aminiertes Copolymer, nicht hitzeaktiviert und aminiertes, hitzeaktiviertes Copolymer wurden in derselben Weise, wie in Beispiel 1 auf ihre Bindungseigenschaft zu Fibrinogen getestet. In Beispiel 2 betrug die Ausgangskonzentration an Fibrinogen 2,8 mg/ml Plasma.
 [0038] In der nachfolgend aufgeführten Graphik ist die Fibrinogenabsenkung, d.h. die Fibrinogenbindung in mg/ml Trägermaterial angegeben.

25

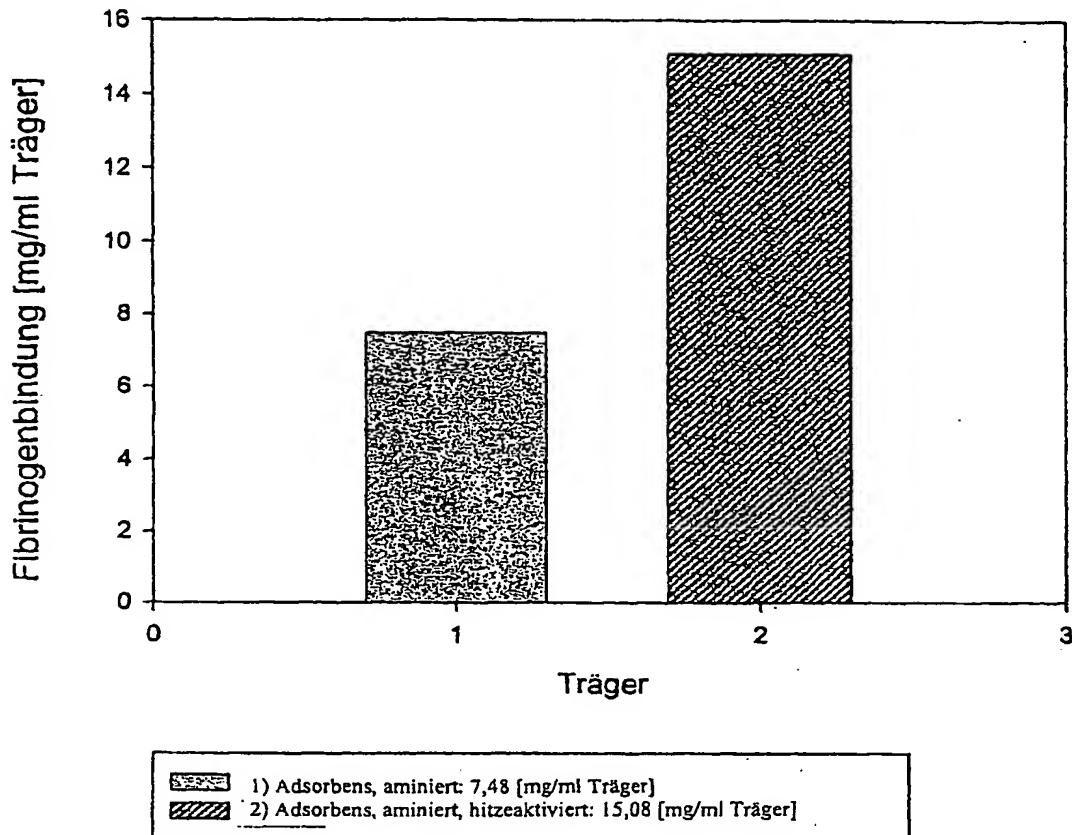


55

[1] Adsorbens, aminiert: 7,29 [mg/ml Träger]
 [2] Adsorbens, aminiert, hitzeaktiviert: 10,99 [mg/ml Träger]

[0039] Aus der Graphik ist ersichtlich, daß die Hitzeaktivierung des aminierten Copolymers aus Ethylenglycoldimethacrylat und Glycidylmethacrylat zu einer signifikanten Steigerung der Fibrinogenbindungsfähigkeit führt. In der folgenden Graphik ist das Ergebnis einer Wiederholung des Beispiels 2 wiedergegeben, wobei hier die Ausgangskonzentration an Fibrinogen 3,5 mg/ml Plasma betrug. Dadurch wird der Befund des Beispiels 2 vollständig bestätigt.

5 [0040] Beispiel 2 (Wiederholung)



40 Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma, umfassend die folgenden Schritte:
- 45 - Bereitstellen eines Trägermaterials,
- Aktivieren des Trägermaterials durch Einführung von kovalent an das Trägermaterial gebundenen basischen Gruppen, und
- Hitzebehandeln des aktivierten Trägermaterials bei einer Temperatur von mehr als 100°C.
- 50 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Trägermaterial ein von (Meth)Acrylsäureestern und/oder -amiden abgeleitetes Copolymer ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das von (Meth)Acrylsäureestern und/oder -amiden abgeleitete Copolymer Epoxidgruppen aufweist.
- 55 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Copolymer durch eine Suspensionspolymerisation hergestellt wurde.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Copolymer ein durch Suspensionspolymerisation von Ethylenglycoldimethacrylat und Glycidylmethacrylat und/oder Allylglycidylether hergestelltes, statistisches Copolymer ist.

5
6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Copolymer ein durch Suspensionspolymerisation der monomeren Einheiten

10 (A) (Meth)Acrylamid in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-%,
(B) N,N'-Methylen-bis(meth)acrylamid in einer Menge von 30 bis 80 Gew.-%, und
(C) Allylglycidylether und/oder Glycidyl(meth)acrylat in einer Menge von 10 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der monomeren Einheiten, hergestelltes, statistisches Copolymer ist.

15 7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Einführung von kovalent gebundenen basischen Gruppen zur Aktivierung des Trägermaterials durch Aminierung erfolgt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Hitzebehandlung des aktivierten Trägermaterials eine Sterilisationsbehandlung bei 121°C ist.

20 9. Adsorbens zum Absenken der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut, hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Verwendung des nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 hergestellten Adsorbens zur Herstellung eines Adsorbers zur Absenkung der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma.

25 11. Adsorber zur Absenkung der Konzentration von Fibrinogen und/oder Fibrin in Blut oder Blutplasma, bestehend aus einem Gehäuse und einem von dem Gehäuse beinhalteten Adsorbens, welches nach einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellt wurde.

12. Adsorber nach Anspruch 11, wobei der Adsorber ein Volumen von 250 bis 1250 ml umfaßt.

30 13. Adsorber nach Anspruch 11 oder 12, wobei der Adsorber einen kopfseitigen Einlaßbereich und einen Auslaßbereich am Boden des Gehäuses aufweist.

14. Adsorber nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 13, wobei der Adsorber in seinem Auslaßbereich einen Filter aufweist.

35 15. Adsorber nach Anspruch 14, wobei der Filter ein Partikelfilter ist.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 10 3578

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.7)
X	DE 39 09 018 A (ROEHM GMBH) 20. September 1990 (1990-09-20) * Seite 5, Zeile 5 * * Seite 3, Zeile 6 – Zeile 9 * ---	1-9	B01J20/32 B01J20/26 C08F8/32 C07K14/75
X	EP 0 434 354 A (KURITA WATER INDUSTRIES) 26. Juni 1991 (1991-06-26) * Seite 4, Zeile 45 – Seite 5, Zeile 1 * * Seite 6, Zeile 13 – Zeile 15 * * Seite 8, Zeile 3 – Zeile 5 * * Seite 9, Zeile 34 – Zeile 35 * ---	1,7,9-15	
X	EP 0 858 831 A (FRESENIUS AG) 19. August 1998 (1998-08-19) * Seite 3, Zeile 35 – Zeile 37 * * Seite 5, Zeile 54 * ---	1-9, 11-15	
X	EP 0 424 698 A (FRESENIUS AG) 2. Mai 1991 (1991-05-02) * Seite 4, Zeile 22 – Zeile 23 * * Seite 5, Zeile 30 – Zeile 31 * * Seite 6, Zeile 23 – Zeile 26 * * Seite 5, Zeile 45 – Zeile 47 * * Seite 9, Zeile 33 – Zeile 35 * ---	1-9, 11-15	RECHERCHIERTE SACHGEBAUER (Int.CI.7) B01J C08F C07K
A	DE 39 26 539 A (B. BRAUN MELSUNGEN) 14. Februar 1991 (1991-02-14) * Seite 3, Zeile 16 – Zeile 25; Ansprüche 1,3 *	1-4,8-15	C12N
P,A	DE 198 56 387 A (FRESENIUS AG) 8. Juni 2000 (2000-06-08) * Seite 3, Zeile 18 – Zeile 22 * * Seite 4, Zeile 48 – Zeile 56 * ---	1-4,6,9, 11-15 -/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	1. Juni 2001	Hilgenga, K	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	I : aus anderen Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 10 3578

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.)
A	US 4 913 812 A (MORIGUCHI SOYAO ET AL) 3. April 1990 (1990-04-03) * Spalte 2, Zeile 55 – Zeile 62; Anspruch 1; Beispiel 1 *	1-5,7,9	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	1. Juni 2001	Hilgenga, K	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
<small>EPO FORM 1503.01.B2 (P04C03)</small>			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 10 3578

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

01-06-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3909018	A	20-09-1990	CH 680668 A FR 2644474 A GB 2230010 A,B JP 2283280 A US 5326698 A	15-10-1992 21-09-1990 10-10-1990 20-11-1990 05-07-1994
EP 434354	A	26-06-1991	JP 4027865 A CA 2032607 A DE 69002742 D DE 69002742 T DK 434354 T US 5096593 A	30-01-1992 22-06-1991 16-09-1993 23-12-1993 27-12-1993 17-03-1992
EP 0858831	A	19-08-1998	DE 19705366 A AT 200231 T DE 59703294 D JP 11009688 A US 6090292 A	13-08-1998 15-04-2001 10-05-2001 19-01-1999 18-07-2000
EP 424698	A	02-05-1991	DE 3932971 A AT 146700 T CA 2026717 A DE 59010619 D ES 2098237 T JP 3100974 B JP 3254756 A US 5476715 A	11-04-1991 15-01-1997 04-04-1991 06-02-1997 01-05-1997 23-10-2000 13-11-1991 19-12-1995
DE 3926539	A	14-02-1991	WO 9101808 A	21-02-1991
DE 19856387	A	08-06-2000	KEINE	
US 4913812	A	03-04-1990	JP 62161051 A JP 62161052 A JP 62151752 A JP 62151753 A JP 62153750 A JP 62153755 A JP 62153751 A JP 62153752 A JP 62153753 A JP 62153754 A DE 3644651 A GB 2184732 A,B	17-07-1987 17-07-1987 06-07-1987 06-07-1987 08-07-1987 08-07-1987 08-07-1987 08-07-1987 08-07-1987 08-07-1987 02-07-1987 01-07-1987

EPD FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82